

学位授与番号	医博甲第1358号
学位授与年月日	平成11年3月31日
氏名	藤野 陽
学位論文題目	心筋トロポニンT遺伝子変異に伴う家族性肥大型心筋症の分子遺伝学的研究
論文審査委員	主査 教授 馬 淵 宏
	副査 教授 小 林 健 一
	教授 渡 邊 洋 宇

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肥大型心筋症（HCM）は、大動脈弁狭窄症などの心筋肥大を引き起こす原因疾患がなく、心室壁の著明な肥厚を示し、心室拡張期流入障害を呈する疾患である。HCMの原因として、心筋 $\beta$ ミオシン重鎖、心筋トロポニンTなど7種類の遺伝子変異が報告されているが、本症における遺伝子変異の頻度、遺伝子型臨床病型関連など、未だ不明な点が多い。本研究は、家族性肥大型心筋症家系の遺伝子変異について、心筋トロポニンT遺伝子変異を中心に検討したものである。

方法：対象は、北陸地方のHCM患者発端者140名である。対象者の末梢白血球より高分子DNA抽出をし、PCR-SSCP法にて異常バンドが認められた例において、非ラジオアイソトープ直接塩基配列決定法にて塩基配列を決定した。変異の存在の確認のためにPCR-RFLPを施行し、臨床病型との関連を検討して以下の結果を得た。

- 1) 2家系10名において、心筋トロポニンT遺伝子エクソン9の92番目のアミノ酸アルギンをコードするコドンCGGがトリプトファンをコードするコドンTGGへと変化する変異Arg 92 Trpを検出した。この2家系内には突然死が3人、拡張型心筋症様病態を示す症例が3人存在し、臨床的に予後不良な変異と考えられた。
- 2) 1家系において、心筋トロポニンT遺伝子エクソン9の110番目のアミノ酸フェニルアラニンをコードするコドンTTTがイソロイシンをコードするコドンATTへと変化する変異Phe 110 Ileを検出した。この変異は心筋トロポニンT遺伝子変異のうち、唯一予後良好とされた変異であった。
- 3) 1家系において、心筋トロポニンT遺伝子エクソン8の85番目のアミノ酸バリンをコードするコドンGTGがロイシンをコードするコドンTTGへと変化する変異Val 85 Leuを検出した。この変異はこれまでに報告がなく、新変異であった。

以上、臨床診断されたHCM 140症例を対象として心筋トロポニンT遺伝子エクソン8とエクソン9の検討を行い、北陸地方においてはじめて3症例の家系に2種類の既知の遺伝子変異を、1症例の家系に新変異を検出した。これにより北陸地方のHCMの2.9%が説明され、その臨床病型が明らかとなった。

本論文はHCMの原因を分子遺伝学的に究明し、その臨床的特徴を検討したものであり、今後の循環器病学におけるHCMの臨床、及び研究の発展に貢献する業績であると評価された。